



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 197 35 575 A 1**

⑲ Aktenzeichen: 197 35 575.7  
⑳ Anmeldetag: 9. 8. 97  
㉑ Offenlegungstag: 11. 2. 99

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 C 49/17**  
C 07 C 49/175  
C 07 C 49/245  
C 07 C 49/255  
C 07 C 45/29  
C 07 C 33/035  
C 07 C 33/28  
C 07 C 33/40  
C 07 C 43/178  
C 07 C 29/32  
C 07 D 493/04  
C 07 D 307/32

**DE 197 35 575 A 1**

// C07F 7/18

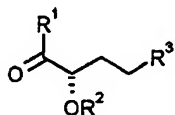
⑦① Anmelder:  
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦② Erfinder:  
Klar, Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Schwede,  
Wolfgang, Dr., 13467 Berlin, DE; Skuballa, Werner,  
Dr., 13465 Berlin, DE; Buchmann, Bernd, Dr., 16540  
Hohen Neuendorf, DE; Schirner, Michael, Dr., 13156  
Berlin, DE

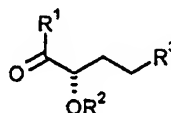
**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑤④ Neue (C13-C15)-Fragmente, Verfahren zur Herstellung und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten

⑤⑦ Die Erfindung betrifft neue (C13-C15)-Fragmente, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten, sowie Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)



(I)

worin

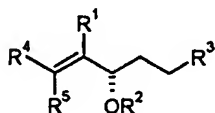
R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl

R<sup>2</sup> Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe, und

R<sup>3</sup> OH, Halogen oder OR<sup>6</sup>

wobei R<sup>6</sup> für eine geeignete Schutzgruppe steht,

bedeutet und Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



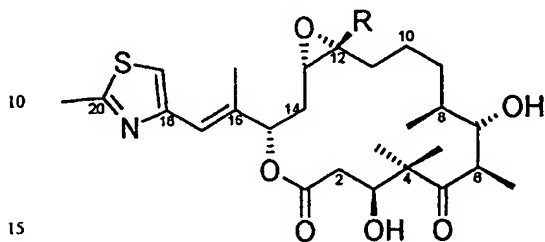
(X)

und Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia

**DE 197 35 575 A 1**

**BEST AVAILABLE COPY**

5 Von Höfle et al wird die cytotoxische Wirkung von Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671–1673 beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzelllinien sowie ihre physikalischen Eigenschaften erscheint diese Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels besonders interessant.

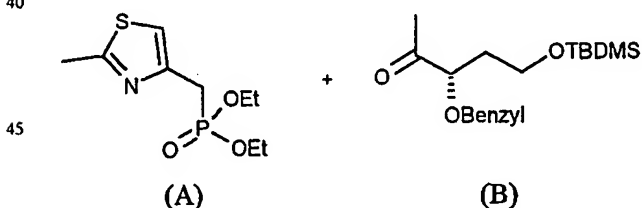
25

Cc1nc(C)sc1/C=C/C(C)COC(CCCCOSi(C)(C)C(C)(C)C)C

zur Synthese von Epothilon A oder Epothilon B verwendet werden kann (Schinzer et. al. Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477–1482). Die von Schinzer et al. beschriebene Synthese führt die benötigte Chiralität über eine kinetische Racematspaltung nach SHARPLESS ein. Eine notwendige chromatographische Trennung, ungenügender Enantiomerenüberschuß und ein hoher Ausbeuteverlust (46% Ausbeute, 80% ee) sind die Folge.

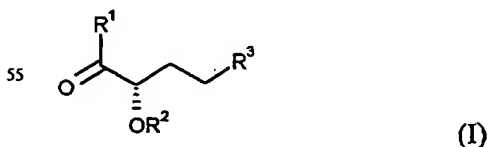
Für die industrielle Verwertbarkeit ist es unerlässlich, daß in den Stufen einer Synthese möglichst hohe Ausbeuten erreicht werden. Daher entstand die Aufgabe, einen anderen Syntheseweg des für die Epothilonsynthese benötigten Bausteins zu finden.

Es ist weiterhin bekannt, daß der oben genannte Synthesebaustein durch Wittig Reaktion mit dem Phosphonat der Formel (A) und dem Keton (B)



50 erhalten werden kann.

Es wurde nun gefunden, daß der benötigte Synthesebaustein B als Verbindung der Formel I



60 leicht zugänglich ist aus der natürlich vorkommenden L(-)-Äpfelsäure. Darüberhinaus ermöglicht das erfindungsge-  
mäßige Verfahren eine sehr breite Variation des C13-C15-Fragmentes.

Schema I beschreibt die Synthese beispielhaft für  $R^1 = \text{Methyl}$ ,  $R^2 = \text{tert. Butyldiphenylsilyl}$ ,  $R^3 = \text{Brom, Jod bzw. OR}^4$  mit  $R^4 = \text{tert. Butyldimethylsilyl}$  wie folgt:

65 Aus L-(–)-Äpfelsäure (II) wird mit Trifluoressigsäureanhydrid in Methanol bei Raumtemperatur cyclisiert und mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex bei 0°C zum Dihydrohydroxy-(3H)-furanon (III) reduziert. Nach Schützen der Hydroxygruppe mit Tertiärbutyldiphenylsilylchlorid wird mit Diisobutylaluminiumhydrid bei –78°C zu V reduziert und mit dem entsprechenden Grignardreagenz RMgX der Lactolring geöffnet. Die erhaltene freie primäre Hydroxygruppe wird mit Tertiärbutyldimethylsilylchlorid geschützt und die sekundäre Hydroxygruppe mit Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid in Di-

## DE 197 35 575 A 1

chlormethan zum Keton oxidiert. Über eine Wittigreaktion kann nun z. B. der Thiazolbaustein eingeführt werden. Die Synthese des Thiazolbausteins selbst erfolgt nach literaturbekannten Methoden. Selektive Abspaltung der endständigen Hydroxyschutzgruppe in verdünntem Eisessig und anschließende Umsetzung mit Tetrabrom(jod)methan/Triphenylphosphin/Pyridin führt zum Bromid oder ggf. zum Jodid.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

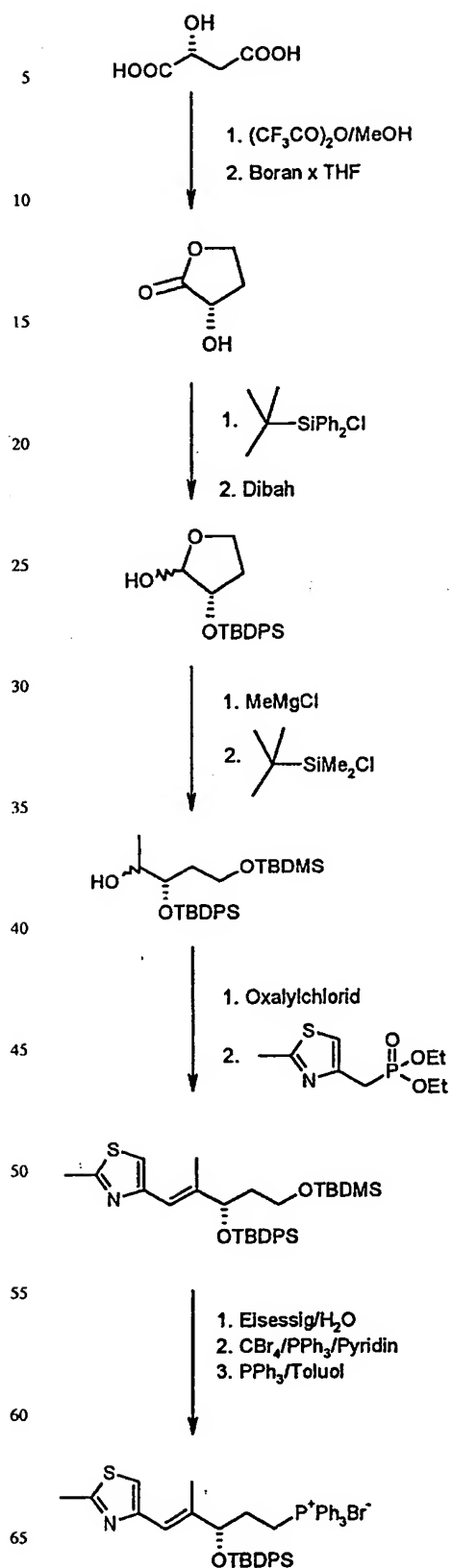
50

55

60

65

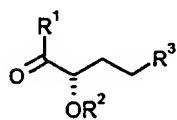
Schema I



Das Ausgangsmaterial ist preiswert enantiomerenrein erhältlich. Während der Synthese erfolgt auf keiner Stufe eine

Racemisierung. Große Mengen können über diesen Weg hergestellt werden. Die chemische Ausbeute ist etwa dreimal so hoch, wie die von Schinzer et al. beschriebene.

Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

worin

R¹ C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl

R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,

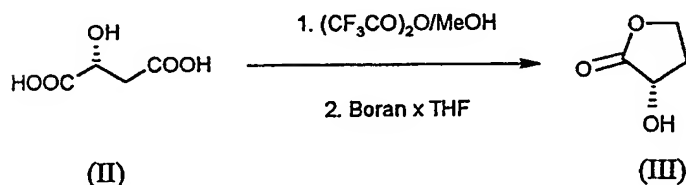
R³ OH, Halogen oder OR⁴

wobei R⁴ für eine geeignete Schutzgruppe steht,

bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß

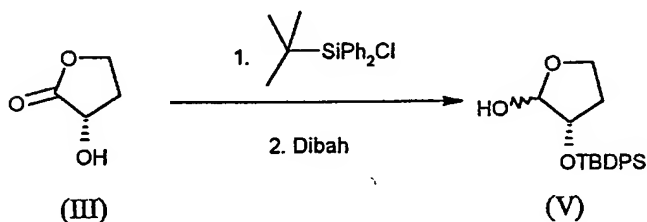
in einem Schritt 1



(II)

(III)

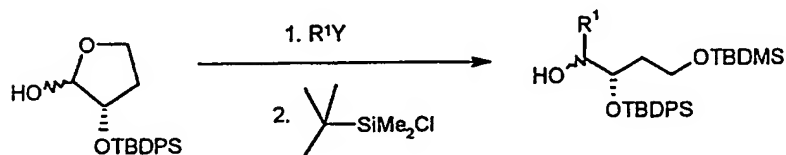
L-(-)-Äpfelsäure (II) mit Trifluoressigsäureanhydrid in Methanol cyclisiert und mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex zum Dihydrohydroxy-(3H)-furanon (III) reduziert wird, in einem Schritt 2



(III)

(V)

die freie Hydroxygruppe des Dihydrohydroxy-(3H)-furanons (III) mit tert-Butyldiphenylsilylchlorid oder mit einem Reagenz für eine andere geeignete Schutzgruppe R² unter bekannten Bedingungen geschützt, und das Furanon (IV) mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Lactol (V) reduziert wird, und in einem Schritt 3



(V)

(VIII)

mit einer Organometallverbindung der allgemeinen Formel (VI)

R¹Y (VI)

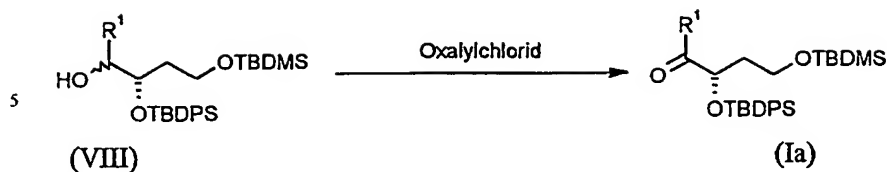
wobei R¹ die oben angegebene Bedeutung hat

Y MgX oder Li und

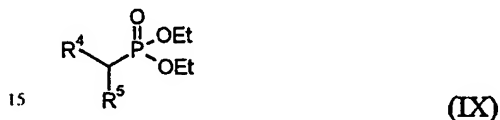
X Chlor, Brom oder Iod bedeutet,

der Ring geöffnet, und die freigesetzte primäre Hydroxygruppe mit tert-Butyldimethylsilylchlorid oder einer geeigneten anderen Schutzgruppe geschützt wird, und

in einem Schritt 4



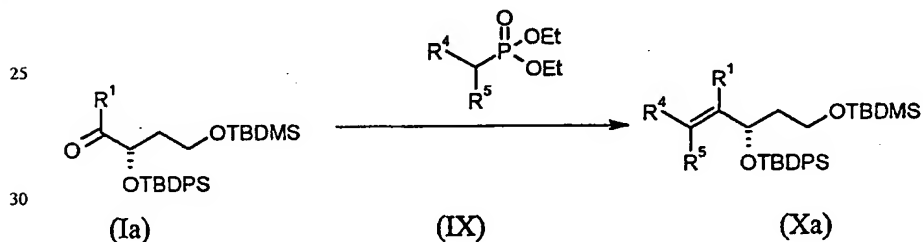
10 die sekundäre Hydroxygruppe mit Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid zum Keton (Ia) oxidiert wird und anschließend in an sich bekannter Weise gegebenenfalls mit einem geeigneten Wittigreagenz der allgemeinen Formel (IX)



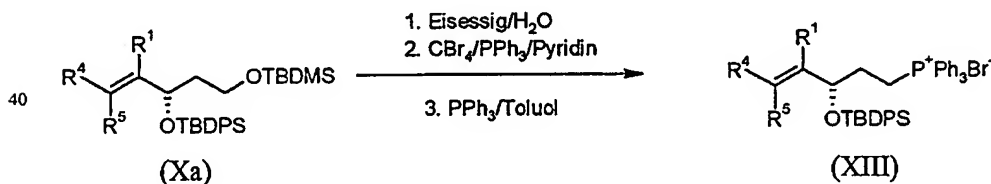
worin

R<sup>4</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und

20 R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl bedeutet, umgesetzt wird,

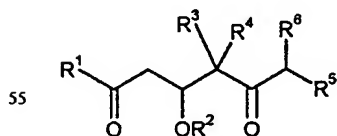


35 und gegebenenfalls in einem Schritt 5



45 die Schutzgruppe der primären Hydroxygruppe selektiv mit Eisessig/Wasser oder einem zur Abspaltung einer anderen Schutzgruppe R bekannten Reagenz entfernt wird, die freie Hydroxygruppe mit Tetrabrommethan/Triphenylphosphin/Pyridin in das Bromid (XII) oder mit einem entsprechenden Reagenz in ein anderes Halogenid (Jodid) überführt wird und das Halogenid gegebenenfalls mit Triphenylphosphin in ein Wittigsalz (XIII) überführt wird.

50 Die erfindungsgemäßen Verbindungen Xa und (XIII) können nach Freisetzen der geschützten Hydroxygruppe mit Verbindungen der Formel



worin R<sup>1</sup> OH,

R<sup>2</sup> Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,

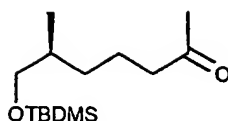
60 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 2 bis 6,

R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl und

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl

65 bedeuten, oder ähnlichen Carbonsäuren verestert werden.

Für die Verknüpfung am anderen Kettenende z. B. durch Wittig Reaktion mit einem geeigneten Keton wie z. B. dem von Nicolaou et al. in Nature, Volk 387, 270, 1997 vorgeschlagenen Keton

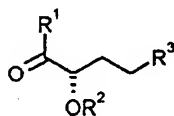


ist Verbindung XIII geeignet.

So können die Verbindungen Xa und XIII durch verschiedene Reaktionen in Vorstufen von Epothilonderivaten überführt werden.

Je nach Einsetzen der entsprechenden Äpfelsäure läßt sich die Stereochemie der  $\alpha$ -Ketohydroxyfunktion der Verbindungen Ia und XIII steuern.

Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



(Ia)

worin

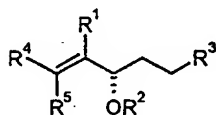
$R^1$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl

$R^2$  Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe, und

$R^3$  OH, Halogen oder OR

wobei  $R^6$  für eine geeignete Schutzgruppe steht, bedeutet,

und  $R^2$  nicht Benzyl oder tert.-Butyldimethylsilyl sein darf, wenn  $R^3$  O-tert.-Butyldimethylsilyl bedeutet und  $R^2$  nicht gemeinsam mit  $R^6$  eine -CH(P-Methoxyphenyl)-Gruppe sein darf, und Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



(X)

worin

$R^1$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl

$R^2$  Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,

$R^3$  OH, Halogen oder OR<sup>6</sup> wobei  $R^6$  für eine geeignete Schutzgruppe steht,

$R^4$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7$ - $C_{18}$ -Aralkyl und unabhängig von  $R^5$ ,

$R^5$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7$ - $C_{18}$ -Aralkyl

bedeutet.

Durch die Disclaimer sollen die bereits bekannten Verbindungen von Schinzer et al. (Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482) ausgeschlossen werden.

Als Alkylgruppen  $R^1$  sind geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Als Alkylgruppen  $R^4$  und  $R^5$  sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen R können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxygruppen,  $C_6$ - $C_{12}$ -Arylgruppen, die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können, Di- $(C_1$ - $C_4)$ -Alkylamine und Tri- $(C_1$ - $C_4)$ -Alkylammonium.

Die Alkoxy- sowie Acyloxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, t-Butyloxy-, Formyl, Acetyl, Propionyl- und Isopropionylgruppen bevorzugt sind.

Als Arylrest  $R^1$  und  $R^4$  kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste wie z. B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, 2-Pyrimidinyl, 3-Pyrimidinyl, 4-Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, die mehrfach substituiert sein können durch Halogen, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R  $C_1$ - $C_{20}$ -Acyl,  $C_1$ - $C_{20}$ -Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Die Aralkylgruppen in  $R^1$  und  $R^5$  können im Ring bis 14 C-Atome enthalten, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Atome. Bevorzugte Aralkylreste sind z. B. Benzyl, Phenylethyl, Naphtylmethyl bzw. Naphtylethyl. Die Ringe können mehrfach substituiert sein durch Halogen, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, Alkyl,  $C_1$ - $C_{20}$ -Acyl,  $C_1$ - $C_{20}$ -Acyloxy-Gruppen.

Als Schutzgruppen  $R^2$  und  $R^6$  kommen alle dem Fachmann bekannten Schutzgruppen für Alkohole in Frage. Eine Übersicht befindet sich z. B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons). Es werden sowohl Methoden zur Synthese als auch Methoden zum Abspalten der Schutzgruppen beschrieben. Hervorzuheben sind Alkylether, besonders Methyl-, Ethyl- und t-Butylether oder substituierte Alkylether, wie z. B. Methoxymethyl-

, Ethoxymethyl-, Benzoyloxymethyl-, Tetrahydropyran-, Tetrahydrofuranylether, Allylether, Benzylether und substituierte Benzylether sowie Silylether, wie z. B. Trimethylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Triethylsilyl-, t-Butyldimethylsilyl-, t-Butyldiphenylsilylether; aber auch Ester, wie z. B. Formiate, Benzylformiate, Acetate, Propionate, Pivalate, Trichloracetate und Trifluoracetate. R<sup>2</sup> und R<sup>6</sup> können aber auch eine gemeinsame cyclische Ketalenheit bedeuten, wie z. B. ein ggf. substituirtes Acetonid, wobei dann R<sup>2</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam für eine CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-Gruppe stehen, worin R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Aryl oder gemeinsam eine (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppe mit n = 2 bis 6 bedeuten, und die C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylreste und die Arylreste gegebenenfalls substituiert sein können z. B. durch Methyl, Methoxy, oder Halogenatome.

Die Schutzgruppen R<sup>2</sup> und R<sup>6</sup> müssen voneinander verschieden sein, da sie selektiv abspaltbar sein müssen.

Als Halogen kommen Fluor, Chlor, Brom und Iod in Frage, bevorzugt Brom und Iod.

Die anderen Halogenide analog zu Formel XII können nach literaturbekannten Methoden aus dem Alkohol erhalten werden.

Als Epothilonderivate sind alle offenkettigen und cyclischen, makroliden oder auch nicht makroliden, zusätzlich substituierten oder nicht substituierten Strukturen zu verstehen, die sich von Epothilon ableiten lassen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindungsgegenstände, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

#### Beispiel 1

(3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanone

Zu 7,37 ml Oxalylchlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei -78°C 13 ml Dimethylsulfoxid addiert. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann 10,46 g 1a in 100 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 52 ml Triethylamin hinzugegeben. Anschließend läßt man auf 0°C erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 9,3 g 1 erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,32-7,50 (6H), 4,25 (1H), 3,72 (1H), 3,58 (1H), 2,05 (3H), 1,90 (1H), 1,75 (1H), 1,13 (9H), 0,89 (9H), 0,01 (6H) ppm.

#### Beispiel 1a

(3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

Zu einer Lösung von 11,42 g 1b und 3,25 g 1H-Imidazol in 120 ml N,N-Dimethylformamid werden 4,9 g tert-Butyldimethylsilylchlorid addiert. Man läßt 2 Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 10,64 g 1a erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,30-7,45 (6H), 3,70-3,80 (2H), 3,40 (1H), 3,00 (1H), 1,80 (1H), 1,60 (1H), 1,05-1,12 (12H), 0,82 (9H), 0,02 (6H) ppm.

#### Beispiel 1b

(3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol

Zu 20 ml einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 13,46 g 1c in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nachrühren und gießt dann auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 11,42 g 1b erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,65-7,75 (4H), 7,40-7,55 (6H), 5,20 (1H), 4,30 (2H), 3,70 (1H), 1,80 (2H), 1,05 (9H) ppm.

#### Beispiel 1c

(3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

Zu einer Lösung von 13,4 g 1d in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 80 ml einer 1 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan bei -78°C addiert. Man rührt 45 Minuten bei -78°C nach und quencht dann mit Wasser. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 13,46 g 1c, welches ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

#### Beispiel 1d

(S)-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanon

Zu einer Lösung von 7,61 g 1e und 10 g Imidazol in 100 ml N,N-Dimethylformamid werden 24 ml tert-Butyldiphenylsilylchlorid addiert. Man läßt zwei Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte



# DE 197 35 575 A 1

gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 13,4 g 1d erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,72 (2H), 7,70 (2H), 7,40–7,50 (6H), 4,30–4,42 (2H), 4,01 (1H), 2,10–2,30 (2H), 1,11 (9H) ppm.

5

## Beispiel 1e

### (S)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon

10 g L-(–)-Äpfelsäure werden in 45 ml Trifluoressigsäureanhydrid 2 Stunden bei 25°C gerührt. Danach engt man im Vakuum ein, addiert zu dem Rückstand 7 ml Methanol und läßt 12 Stunden nachrühren. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlt auf 0°C und addiert 150 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplex und läßt 2,5 Stunden bei 0°C nachrühren. Danach werden 150 ml Methanol addiert. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur nachrühren und engt dann im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird in 80 ml Toluol gelöst. Man addiert 5 g Dowex® (aktiviert, sauer) und kocht eine Stunde unter Rückfluß. Anschließend wird das Dowex® abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (7,61 g) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

15

## Beispiel 2

### (R)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanone

20

Analog zu Beispiel 1 werden aus 10,11 g 1a 8,85 g 2 erhalten. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1.

## Beispiel 2a

25

### (3R)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

Analog zu Beispiel 1a werden aus 11 g 1b 10,11 g 1a erhalten. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1a.

30

## Beispiel 2b

### (3R)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol

Analog zu Beispiel 1b werden aus 12,95 g 2c 11 g 2b erhalten. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1b.

35

## Beispiel 2c

### (3R)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-ol

Analog zu Beispiel 1c werden aus 12,9 g 2d 12,95 g 2c erhalten. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1c.

40

## Beispiel 2d

### (R)-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-on

45

Analog zu Beispiel 1d werden aus 7,26 g 2e 12,9 g 2d erhalten. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1d.

## Beispiel 2e

50

### (R)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon

10 g D-(+)-Äpfelsäure werden analog zu Beispiel 1e umgesetzt. Man erhält 7,26 g 2e. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1e.

55

## Beispiel 3

### 5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanone

Analog zu Beispiel 1 werden aus 5,05 g 3a 4,3 g 3 erhalten. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1.

60

## Beispiel 3a

### 5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

Analog zu Beispiel 1a werden aus 5,5 g 3b 5,05 g 3a erhalten. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1a.

65

# DE 197 35 575 A 1

## Beispiel 3b

3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol

5 Analog zu Beispiel 1b werden aus 6,51 g 3c 5,5 g 3b erhalten. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1b.

## Beispiel 3c

3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-ol

10 Analog zu Beispiel 1c werden aus 6,5 g 3d 6,51 g 3c erhalten. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1c.

## Beispiel 3d

15 Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-on

Analog zu Beispiel 1d werden aus 3,68 g 3e 6,5 g 3d erhalten. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1d.

## Beispiel 3e

20 Dihydro-3-hydroxy-2(3R)-furanon

5 g racemische Äpfelsäure werden analog zu Beispiel 1e umgesetzt. Man erhält 3,68 g 3e. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1e.

## Beispiel 4

(E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

30 Die Lösung von 6,82 g Diethyl(2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -5°C, versetzt mit 16,2 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen und 2 Stunden rühren. Anschließend kühlt man auf -78°C, tropft die Lösung von 6,44 g (13,68 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 150 ml Tetrahydrofuran zu, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man gießt in gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,46 g (11,4 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

40 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = -0,04 (6H), 0,83 (9H), 1,10 (9H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 1,97 (3H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 4,38 (1H), 6,22 (1H), 6,74 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,63 (2H), 7,70 (2H) ppm.

## Beispiel 5

45 (Z,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (A) und (E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (B)

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 100 mg (0,21 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(3-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 9 mg (16 µmol, 8%) der Titelverbindung A sowie 44 mg (81 µmol, 38%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = -0,06 (6H), 0,81 (9H), 1,01 (9H), 1,75 (1H), 1,97 (4H), 3,48 (2H), 4,83 (1H), 6,11 (1H), 6,97 (1H), 7,11-7,30 (5H), 7,30-7,39 (2H), 7,39-7,50 (4H), 8,08 (1H), 8,33 (1H) ppm.

55 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = -0,01 (6H), 0,85 (9H), 1,11 (9H), 1,78 (3H), 1,83 (1H), 1,97 (1H), 3,58 (2H), 4,42 (1H), 6,03 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,62-7,75 (4H), 8,29 (1H), 8,41 (1H) ppm.

## Beispiel 6

(E,3S)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

60 Die Lösung von 4,79 g (8,46 mmol) der nach Beispiel 4 dargestellten Verbindung in 48 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 48 ml eines 65 : 35 : 10-Gemisches aus Eisessig/Wasser/Tetrahydro und rührt 2,5 Tage bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,42 g (7,57 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

65 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,10 (9H), 1,53 (1H), 1,81 (2H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,59 (2H), 4,41 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H), 7,26-7,49 (6H), 7,65 (2H), 7,72 (2H) ppm.

# DE 197 35 575 A 1

## Beispiel 7

(E,3S)-1-Brom-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Die Lösung von 378 mg (0,84 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 9 ml Dichlormethan versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 90 µl Pyridin, 439 mg Triphenylphosphin, 556 mg Te-  
trabrommethan und rührt 1 Stunde bei 0°C. Die Lösung chromatographiert man an feinem Kieselgel mit einem Gradienten-  
system aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 362 mg (0,70 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,09 (9H), 1,95 (3H), 2,01–2,23 (2H), 2,71(3H), 3,15–3,35 (2H), 4,35 (1H), 6,30 (1H), 6,79 (1H),  
7,25–7,49 (6H), 7,63 (2H), 7,69 (2H) ppm.

## Beispiel 8

(5E,3S)-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylp-  
hosphoniumbromid

Die Lösung von 189 mg (0,37 mmol) der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung in 1 ml wasserfreiem Toluol ver-  
setzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 96,1 mg Triphenylphosphin und erhitzt 24 Stunden unter  
Rückfluß. Nach dem Erkalten engt man ein und isoliert 286 mg (0,37 mmol, 100%) der Titelverbindung als kristallinen  
Feststoff, den man ohne Reinigung weiter umsetzt.

## Beispiel 9

(Z,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-  
pent-4-en (A) und (E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-me-  
thyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (B)

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 4,8 g (10,2 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung unter Verwendung  
von Diethyl(3-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 448 mg (0,82 mmol, 8%)  
der Titelverbindung A sowie 3,5 g (6,41 mmol, 63%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = -0,06 (6H), 0,81 (9H), 1,01 (9H), 1,75 (1H), 1,97 (4H), 3,48 (2H), 4,83 (1H), 6,11 (1H),  
6,97 (1H), 7,11–7,30 (5H), 7,30–7,39 (2H), 7,39–7,50 (4H), 8,08 (1H), 8,33 (1H) ppm.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = -0,01 (6H), 0,85 (9H), 1,11 (9H), 1,78 (3H), 1,83 (1H), 1,97 (1H), 3,58 (2H), 4,42 (1H),  
6,03 (1H), 7,21 (1H), 7,28–7,50 (7H), 7,62–7,75 (4H), 8,29 (1H), 8,41 (1H) ppm.

## Beispiel 10

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 5 werden 3,5 g (6,41 mmol) der unter Beispiel 9B hergestellten Verbindung mit einem 65 : 35 : 10-  
Gemische aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Aufreinigung 2,1 g (4,86 mmol, 76%).  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,12 (9H), 1,75 (3H), 1,88 (2H), 3,65 (2H), 4,45 (1H), 6,25 (1H), 7,21 (1H), 7,28–7,50 (7H),  
7,60–7,75 (4H), 8,30 (1H), 8,44 (1H) ppm.

## Beispiel 11

(Z,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-  
pent-4-en (A) und (E, [[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-  
(4-pyridyl)-pent-4-en (B)

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 4,59 g (9,75 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung unter Verwen-  
dung von Diethyl(4-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 605 mg (1,11 mmol,  
11%) der Titelverbindung A sowie 4,34 g (7,95 mmol, 82%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = -0,05 (6H), 0,82 (9H), 1,02 (9H), 1,78 (1H), 1,96 (3H), 3,48 (2H), 4,92 (1H), 6,08 (1H),  
6,73 (2H), 7,20–7,30 (4H), 7,32–7,40 (2H), 7,41–7,49 (4H), 8,30 (2H) ppm.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = -0,04 (6H), 0,80 (9H), 1,08 (9H), 1,78 (3H), 1,91 (1H), 3,55 (2H), 4,39 (1H), 6,02 (1H),  
6,93 (2H), 7,26–7,48 (6H), 7,60–7,72 (4H), 8,50 (2H) ppm.

## Beispiel 12

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 5 werden 4,34 g (7,95 mmol) der unter Beispiel 11B hergestellten Verbindung mit einem  
65 : 35 : 10-Gemische aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Aufreinigung 2,92 g  
(6,76 mmol, 85%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,12 (9H), 1,78 (3H), 1,87 (2H), 3,65 (2H), 4,42 (1H), 6,26 (1H), 6,97 (2H),  
7,26–7,48 (6H), 7,60–7,72 (4H), 8,52 (2H) ppm.

## Beispiel 13

(E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 2 g (4,23 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(2-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2 g (3,68 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = -0,06 (6H), 0,80 (9H), 1,09 (9H), 1,81 (1H), 1,90 (1H), 2,00 (3H), 3,53 (2H), 4,40 (1H), 6,22 (1H), 6,99 (1H), 7,06 (1H), 7,25–7,45 (6H), 7,58 (1H), 7,65–7,77 (4H), 8,58 (1H) ppm.

## Beispiel 14

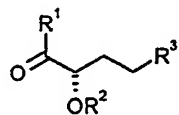
(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 5 werden 2 g (3,68 mmol) der unter Beispiel 13 hergestellten Verbindung mit einem 65 : 35 : 10-Gemische aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Aufreinigung 1,38 g (3,20 mmol, 87%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,12 (9H), 1,85 (2H), 2,00 (3H), 3,62 (2H), 4,45 (1H), 6,44 (1H), 7,03 (1H), 7,08 (1H), 7,25–7,48 (6H), 7,59 (1H), 7,65–7,77 (4H), 8,58 (1H) ppm.

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

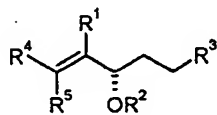
worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-AralkylR<sup>2</sup> Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe, undR<sup>3</sup> OH, Halogen oder OR<sup>6</sup>wobei R<sup>6</sup> für eine geeignete Schutzgruppe steht,

bedeutet,

und R<sup>2</sup> nicht Benzyl oder tert. Butyldimethylsilyl sein darf, wenn R<sup>3</sup> = O-tert. Butyldimethylsilyl bedeutet und R<sup>2</sup>nicht gemeinsam mit R<sup>6</sup> eine -CH(P-Methoxyphenyl)-Gruppe sein darf

## 2. Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



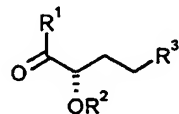
(X)

worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-AralkylR<sup>2</sup> Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,R<sup>3</sup> OH, Halogen oder OR<sup>6</sup>wobei R<sup>6</sup> für eine geeignete Schutzgruppe steht,R<sup>4</sup> Wasserstoff C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl undR<sup>5</sup> Wasserstoff C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl

bedeutet.

## 3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



(Ia)

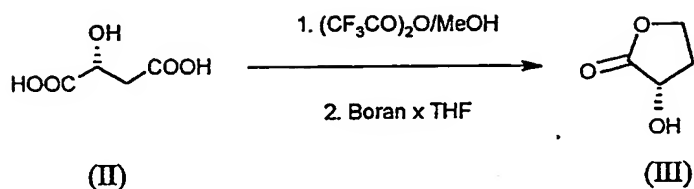
worin

R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-AralkylR<sup>2</sup> Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,R<sup>3</sup> OH, Halogen oder OR<sup>4</sup> wobei R<sup>4</sup> für eine geeignete Schutzgruppe steht,

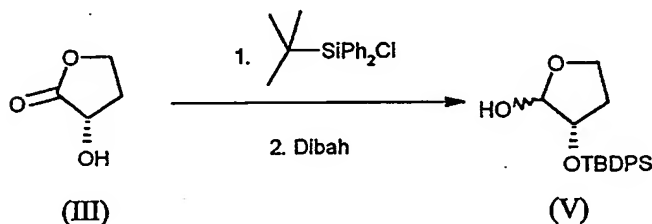
bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß

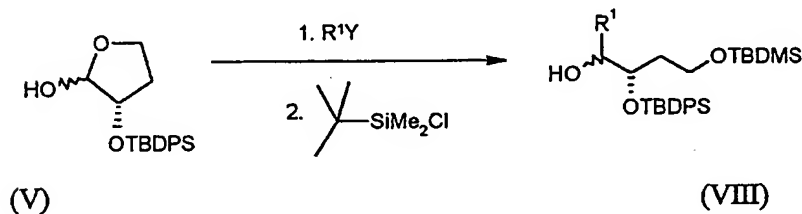
in einem Schritt 1



Äpfelsäure (II) mit Trifluoressigsäureanhydrid in Methanol cyclisiert, mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex zum Dihydrohydroxy-(3H)-furanon (III) reduziert wird, in einem Schritt 2



die freie Hydroxygruppe des Dihydrohydroxy-(3H)-ons (III) mit tert-Butyldiphenylsilylchlorid oder mit einem Reagenz für eine andere geeignete Schutzgruppe R unter bekannten Bedingungen geschützt, und das Furanon (IV) mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Lactol (V) reduziert wird, und in einem Schritt 3



mit einer Organometallverbindung der allgemeinen Formel (VI)

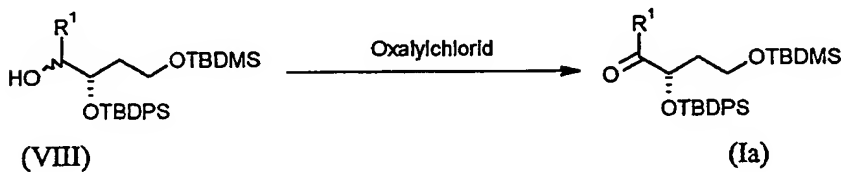
$R^1Y$  (VI)

wobei  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat

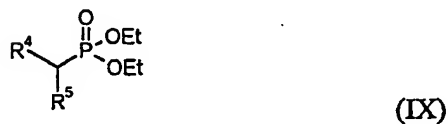
$Y$   $MgX$  oder  $Li$  und

$X$  Chlor, Brom oder Iod bedeutet,

der Ring geöffnet, und die freigesetzte primäre Hydroxygruppe mit tert-Butyldimethylsilylchlorid oder einer geeigneten anderen von  $R^2$  verschiedenen Schutzgruppe geschützt wird, und in einem Schritt 4



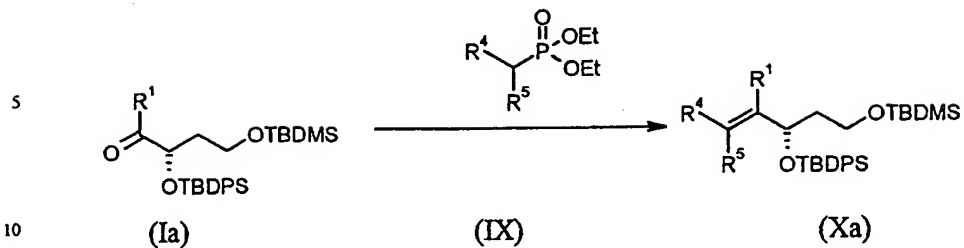
die sekundäre Hydroxygruppe mit Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid zum Keton (Ia) oxidiert wird und anschließend in an sich bekannter Weise mit einem geeigneten Wittigreagenz der allgemeinen Formel (IX)



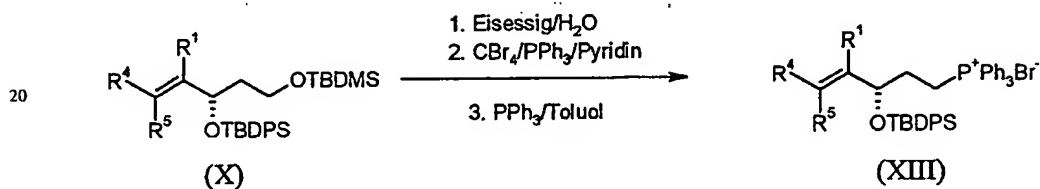
worin

$R^4$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl und

$R^5$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl bedeutet,



umgesetzt wird, und  
gegebenenfalls  
in einem Schritt 5



die Schutzgruppe der primären Hydroxygruppe selektiv mit Eisessig/Wasser oder einem zur Abspaltung einer anderen Schutzgruppe  $\text{R}^6$  bekannten Reagenz entfernt wird, die freie Hydroxygruppe mit Tetrabrommethan/Triphenylphosphin/Pyridin in das Bromid (XII) oder mit einem entsprechenden Reagenz in ein anderes Halogenid überführt wird und das Bromid gegebenenfalls mit Triphenylphosphin in ein Wittigsalz (XIII) überführt wird.

3. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 und 2 zur Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**